

EPIGENÉTICA LA METILACIÓN DEL GEN NSD1 INDUCE LA ACTIVACIÓN DE ALGUNOS ONCOGENES

Descubren una conexión entre sobrecrecimiento y cáncer

→ Un trabajo dirigido por Manel Esteller, director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Idibell, ha desentrañado el mecanismo

que explica por qué los pacientes que padecen el síndrome de Sotos tienen mayor riesgo de desarrollar gliomas y neuroblastomas.

Karla Islas Pieck Barcelona
El gen NSD1, que está mutado en los pacientes con la enfermedad del sobrecrecimiento denominada síndrome de Sotos, está implicado en la formación de tumores del sistema nervioso como el glioma y el neuroblastoma, según se desprende de los resultados de un estudio liderado por Manel Esteller, director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (Idibell).

El trabajo, que se publica en el último número de *Proceedings of the National Academy of Sciences*, ha puesto al descubierto el mecanismo que explica por qué los pacientes con esta patología tienen mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer.

Gracias a la información disponible en la literatura científica se sabía que los síndromes de sobrecrecimiento están asociados a mutaciones en genes reguladores del tamaño de los tejidos y a la proliferación celular. Además, algunos datos epidemiológicos sugieren que los pacientes que muestran un crecimiento excesivo y acelerado de algunos órganos y estructuras del cuerpo, principalmente en el caso de niños y adolescentes, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer, pero se desconocía si existía una conexión directa entre el proceso de sobrecrecimiento y la aparición de los tumores.

Esteller ha explicado a DIARIO MÉDICO que en este experimento se ha podido demostrar que los gliomas y



Manel Esteller, director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Idibell.

Niños y adolescentes que muestran un crecimiento excesivo y acelerado de algunos órganos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer

neuroblastomas esporádicos presentan una pérdida de actividad del gen NSD1, en la región en la que se produce sobrecrecimiento de las estructuras craneales y cerebrales. "Parecía lógico pensar que si nacer con una mutación en ese gen provocaba un crecimiento excesivo del cuerpo, otras alteraciones del mismo gen también podrían estar implicadas en la aparición de tumores".

En concreto, los investigadores han podido comprobar que la metilación del gen NSD1, que tiene funcio-

nes de supresión tumoral, induce la sobreexpresión de otros genes que están controlados por él, entre ellos algunos oncogenes.

"Es como una cascada: si apagas el interruptor NSD1, muchos genes que estaban reprimidos hasta entonces se encienden, y hay muchos oncogenes que comienzan a realizar su función".

Aplicaciones clínicas

Los resultados de este estudio representan la base científica que refuerza el interés de realizar ensayos clínicos con agentes inhibidores de la metilación del ADN para el tratamiento de ciertos tumores infantiles.

Además, estos hallazgos ponen sobre la mesa un nuevo biomarcador que ayudaría a predecir la agresividad de los neuroblastomas en estos pacientes, lo que será de utilidad para diseñar terapias personalizadas y

Las alteraciones del gen NSD1 dentro de los neuroblastomas podrían ser usadas como biomarcadores para predecir el mal pronóstico de un tumor

evitar toxicidad innecesaria en algunos pacientes.

Además, en el campo de la investigación estos datos abren nuevas incógnitas sobre la implicación de otros genes asociados a síndromes de sobrecrecimiento infantil con la aparición de cáncer.

Esteller ha precisado que uno de cada cuatro casos de neuroblastoma está asociado con la metilación del tumor NSD1, lo que se relaciona con un peor pronóstico y evolución de esta enfermedad. En estos pacientes se podrían indicar dosis más altas de tratamiento.

BIOLOGÍA CELULAR EN EL IRB BARCELONA

Diseñan una nueva herramienta para estudiar e inducir apoptosis celular

Redacción

Un grupo del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) ha diseñado una nueva herramienta para estudiar con detalle las vías de reparación celular y la apoptosis. La descripción del nuevo método se publica en el último número de la revista británica *Nucleic Acid Research*.

"Hemos desarrollado una estrategia para crearle problemas a la célula de forma controlada para que active de forma gradual los diversos sistemas de reparación hasta que opta por la autoeliminación. Con los métodos tradicionales los efectos sobre la célula son menos específicos y pueden provocar respuestas paralelas que complican el análisis de los resultados", explica el autor del ensayo, Lluís Ribas de Pouplana, investigador Icrea y jefe del Laboratorio de Traducción Genética del IRB Barcelona.

Las técnicas habituales consisten en exponer a la célula a drogas o compuestos que afectan a la producción de proteínas creándole inestabilidad. Renaud Geslain, investigador del grupo de Ribas y primer firmante del artículo,

"tuvo una idea genial para reproducir el mismo efecto internamente, sin la ayuda de compuestos extraños a la célula".

Geslain manipuló un componente del propio sistema de producción de proteínas de la célula que la fuerza a generar proteínas defectuosas. "Ante la acumulación de proteínas mal plegadas, a la célula se le encienden todas las alarmas y activa las respuestas de salvación. Dado que afectamos todas las proteínas obtenemos todas las reacciones posibles, y no sólo respuestas que podrían ser exclusivas de una o de unas pocas proteínas afectadas".

Transferencia por ARN

Una de las piezas que intervienen en la producción de proteínas, proceso en el que el Laboratorio de Traducción Genética es experto, es la transferencia por ARN (ARNt).

Geslain ha diseñado modelos de ARNt, muy similares a los naturales, pero que colocan aminoácidos equivocados a las proteínas en construcción y, según el momento en que se introducen, la célula generadora y acumula proteínas defectuosas y reacciona.

DIFERENTES MUTACIONES

Los investigadores saben qué modificación introducen en la producción de proteínas y pueden medir las diferentes reacciones de la célula según el error producido. Hay mutaciones más graves que hacen que la célula active el suicidio en menos de 48 horas, mientras que las modificaciones más ligeras permiten a la célula sobrevivir hasta cinco días. "Podemos ver todo el espectro de respuestas que se despliegan, medir cuándo empiezan, las conexiones entre ellas y, finalmente, a través de estudios de transcriptómica, identificar nuevos componentes de este proceso", en palabras de Lluís Ribas de Pouplana, investigador Icrea y jefe del Laboratorio de Traducción Genética del IRB Barcelona.

Flumil Forte 600 mg

Comprimidos efervescentes
Acetilcisteína

recomendada para la acetilcisteína en estos casos es la siguiente: **Adultos y niños mayores de 7 años:** De 200 a 400 mg de acetilcisteína cada 8 horas. **Niños de 2 a 7 años:** 200 mg de acetilcisteína cada 8 horas. **Niños hasta 2 años:** De 100 a 200 mg de acetilcisteína cada 12 horas. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad reconocida a la acetilcisteína. Pacientes con úlcera gastroduodenal. Pacientes asmáticos o con insuficiencia respiratoria grave, ya que puede incrementarse la obstrucción de las vías respiratorias. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La eventual presencia de un leve olor sulfúreo no indica la alteración del preparado, si no que es propia del principio activo. Las especialidades Flumil 200 mg granulado y Flumil Forte 600 mg comprimidos efervescentes, contienen fenilalanina. Las personas afectadas de fenilcetonuria tendrán en cuenta que cada sobre de Flumil 200 mg contiene 14 mg de fenilalanina y cada comprimido efervescente de Flumil Forte 600 mg, 11 mg de fenilalanina. Flumil Forte 600 mg comprimidos efervescentes, contiene 137 mg de sodio por comprimido, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Por contener hidroxibenzoato de metilo (E218), p-hidroxibenzoato de propilo (E216), Flumil 2% solución oral y Flumil 4% solución oral pueden provocar reacciones alérgicas. Flumil 200 mg granulado para solución oral y Flumil 4% solución oral contienen sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa e isomaltasa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han detectado interacciones e incompatibilidades con otros medicamentos, aunque se recomienda no asociar con antitúxicos o con medicamentos que disminuyen las secreciones bronquiales (atropina). **Embarazo y lactancia:** Embarazo: Aunque los estudios llevados a cabo en animales no han evidenciado potencial daño fetal, se recomienda la administración de acetilcisteína bajo supervisión médica durante el embarazo. **Lactancia:** Dado que se desconoce el paso de la acetilcisteína a través de la leche materna, se recomienda su administración bajo supervisión médica durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No se han descrito. **Reacciones adversas:** **Gastrointestinales:** Frecuentes (>1/10, <1/100): Náuseas. Raras (>1/1000, <1/10000): Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia. **Piel y reacciones de hipersensibilidad:** Poco frecuentes (>1/100, <1/1000): Urticaria. Muy raras (>1/10000): Hipersensibilidad, broncoespasmo. **Sistema nervioso central:** Raras (>1/1000, <1/10000): Cefalea, migraña. **Otras:** En muy raros casos puede producirse tinnitus y somnolencia. **Sobredosificación:** La acetilcisteína ha sido administrada en el hombre a dosis de hasta 500 mg/Kg/día sin provocar efectos secundarios, por lo que es posible excluir la posibilidad de intoxicación por sobredosificación de este principio activo. **DATOS CLÍNICOS. Incompatibilidades:** No se han descrito. **Instrucciones de uso/manipulación:** El granulado para solución oral de los sobres y los comprimidos efervescentes, se tienen que disolver en un vaso de agua. Se obtiene así una solución de sabor a naranja (los sobres) ó limón (los comprimidos efervescentes) que puede ser bebida directamente del vaso. La dosis de solución oral al 2% (10 ml) y al 4% (15 ml) se ingiere directamente una vez dosificada con el vasito dosificador, y se debe beber un vaso de agua o cualquier otro líquido a continuación. **Presentaciones y precios:** FLUMIL 200 mg granulado para solución oral: Envase con 30 sobres, PVP: 2,75 €, PVP IVA: 2,86 € FLUMIL FORTE 600 mg comprimidos efervescentes: Envase con 20 comprimidos efervescentes, PVP: 3,35 €, PVP IVA: 3,48 € FLUMIL 2% solución oral: Frasco de vidrio topacio con 200 ml de solución, PVP: 3,00 €, PVP IVA: 3,12 € FLUMIL 4% solución oral: Frasco de vidrio topacio con 200 ml de solución, PVP: 3,00 €, PVP IVA: 3,12 €

Zambon
IRB